AUS DER MEDIZIN. UNIVERSITÄTSKLINIK BASEL
VORSTEHER: Prof. Dr. R. STAEHELIN

Statistisches über den Einfluss der Insulintherapie auf Mortalität und Prognose des Diabetes mellitus

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

ISAAK RUDSTEIN

aus RIGA (Lettland)

DRUCK DER AKT.-GES. «RITI», RIGA, MÜHLENSTRASSE 57

1929

AUS DER MEDIZIN. UNIVERSITÄTSKLINIK BASEL
VORSTEHER: Prof. Dr. R. STAEHELIN

Statistisches über den Einfluss der Insulintherapie auf Mortalität und Prognose des Diabetes mellitus

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

ISAAK RUDSTEIN

aus RIGA (Lettland)

DRUCK DER AKT.-GES «RITI», RIGA, MÜHLENSTRASSE 57

1929

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. R. Staehelin

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN UND FRAU
GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546712_0152

In der vorliegenden Arbeit sind die an der medizinischen Klinik Basel behandelten Diabetesfälle der Jahre 1920/26 berücksichtigt. Ausserdem sind miteinbezogen Zahlen über Gesamtmortalität und Mortalität an Diabetes mellitus der ganzen Schweiz und des Kantons Basel-Stadt*).

Bei der Ueberarbeitung des Materials waren folgende Gesichtspunkte massgebend:

Es war festzustellen, ob die Mortalität an Diabetes durch Insulin irgendwie beeinflusst war, die Prognose der Zuckerkrankheit sich also nach Einführung des Pankreashormons geändert habe.

Ferner war am klinischen Material nachzusehen, ob die Einführung des Hormons in die Therapie einen Einfluss auf den Behandlungserfolg und die Behandlungsdauer im Vergleich zu den vorangehenden Jahren hatte. Die klinischen Fälle wurden so geordnet, dass ersichtlich wurde, ob ein Einfluss der neuen Therapie bei verschiedenem Graden der Erkrankung oder in verschiedenem Alter sich zeigt.

A. Mortalität an Diabetes mellitus in Relation zur Gesamtmortalität und Bevölkerungszahl.

I. Schweiz:

Aus der Tabelle Nr. 1 sehen wir folgendes:

Die Gesamtmortalität hat die Tendenz zu fallen; die Mortalität an Diabetes mellitus dagegen steigt. Einer durchschnittlichen Mortalität an Diabetes mellitus von 6‰ der Gesamtmortalität in den Jahren 1920/22 steht eine durchschnittliche Diabetessterblichkeit von 7,5 pro mille der Jahre 1923—1926 gegenüber.

Obschon ungefähr Mitte 1923 die Insulintherapie einsetzte, ist eine Zunahme der Mortalität an Zuckerkrankheit deutlich. Wenn die Gesamtmorbidität an Diabetes mellitus bekannt wäre, würde sich vielleicht ein anderes Bild ergeben. Aber die Morbiditätszahlen stehen uns nicht zur Verfügung.

*) Die entsprechenden Belege wurden bereitwilligst vom eidgenössischen und vom kantonalen Gesundheitsamt zur Verfügung gestellt.

Tabelle 1.

(Mortalität an Diabetes mellitus. Gesamtmortalität in der ganzen Schweiz).

Jahre	Gesamt-mortalität	Mortalität an Diab. mellitus:		
		absolute Zahl	‰ der Gesamt-mortalität	pro 100 000 der Ges. Bevölk. an Diab. †
1920	55962	299	5,3	7,7
1921	49518	304	6,1	7,8
1922	50292	339	6,7	8,7
1923	45983	334	7,3	8,6
1924	48988	347	7,8	8,8
1925	47877	361	7,3	9,2

II. Kanton Basel-Stadt.

Die Statistik des Kantons Basel-Stadt zeigt, dass in der Insulinaera die Zahlen für die Mortalität an Diab. mel. in Relation zu der Gesamtmortalität ungefähr gleich hoch sind, wie diejenigen in den Jahren vor Insulin.

Tabelle 2.

Jahre	Gesamt-mortal.	Mortal. Absol. Zahlen	an Diab. mell. % der Gesamt-mortal.	Diab. Todesfälle nach Altersklassen	
				unter 50 Jahren	über 50 Jahren
1920	1768	17	1		
1921	1601	18	1,1	2	16
1922	1667	20	1,2	4	16
1923	1528	18	1,2	5	13
1924	1719	13	0,8	—	13
1925	1659	19	1,1	4	15
1926	1517	14	1,0	3	11

III. Mortalität und Morbidität an Diabetes mellitus an der medizinischen Klinik Basel.

Auch die Relation von Morbidität zu Mortalität an Diab. mel. gemessen am klinischen Material der Jahre 1920/26 zeigt keine Aenderungen, welche sich als günstigen Einfluss der Einführung des neuen Diabetesmittels deuten liessen.

Tabelle 3.

Jahre	Morbidität an Diab. mell.	Mortalität an Diab. mell.	Mortalität in % der Morbidität
1920	26	4	15,3
1921	16	2	12,5
1922	33	2	6
1923	30	1	3,3
1924	39	5	12,8
1925	43	6	13,9
1926	57	6	10,5

Die Anzahl von Todesfällen an Diab. mel. ausgedrückt in % der Morbiditätszahlen sind nach 1923 ungefähr die gleichen wie vor 1923.

Auch nach dem statistischen Material anderer Länder hat die Mortalität an Diabetes mellitus, die vor dem Krieg in stetigem Steigen begriffen war, dann während des Kriegs, besonders in Europa abnahm, nach dem Krieg wieder zugenommen. (Vgl. v. Noorden[1]) Zuckerkrankheit, 8. Auflage, S. 73 und 74. Zahlen des statistischen Amtes in Berlin.) Pirquet[2]) hat für England für die Jahre 1840—1922 die gleichen Verhältnisse festgestellt und gefunden, dass hauptsächlich die Zunahme der Todesfälle an Altersdiabetes für den Anstieg der Mortalität verantwortlich zu machen sind, während die Mortalität an jugendlichem Diabetes nur wenig zugenommen hat. (Vergl. auch Ullmann[3]). Nach Elias und Jeiteles[4]) haben die Diabetesfälle sich seit dem Kriege auch verschlimmert.

Hier interessieren besonders die neuesten statistischen Erhebungen, welche die Jahre nach der Einführung des Insulins umfassen. M. Young und W. T. Russell[5]) haben in den Jahren nach Einführung des Insulins für England fallende Tendenz der Mortalitätszahlen an Diabetes gefunden. Von A. D. Hamblen und E. P. Joslin[6]) sind für Massachusetts folgende Erhebungen gemacht worden: Seit 1900 ist die Zahl der Diabetestodesfälle in Relation zu der Bevölkerungszahl im Steigen begriffen. Auch in Amerika ist während der Kriegsjahre 1918 und 1919 vorübergehend ein Abfall der Mortalitätszahlen vorhanden. In den Jahren 1920—1925 bewegen sich die Zahlen auf etwa gleicher Höhe, obschon seit 1922 Insulin angewendet wurde, wie die folgende Zusammenstellung, aus der Arbeit dieser Autoren entnommen, zeigt.

Auf 100 000 Menschen starben an Diabetes:

Im Jahre 1920	26,6
1921	19,9
1922	24,1
1923	21,4
1924	19,3
1925	20,0

Hamblen und Joslin[6]) haben dann untersucht, wie sich die Todesfälle in den verschiedenen Altersklassen verhalten und gefunden, dass seit der Einführung des Insulins die Todesfälle an jugendlichem Diabetes (unter 50 Jahren) abnahmen, während diejenigen an Altersdiabetes (über 50 Jahren) trotz Insulin weiter zunahmen. Die folgende Tabelle aus der Arbeit dieser Autoren gibt die Durchschnitts-

zahlen von Diabetestodesfällen von 5 zu 5 Jahren pro 100 000 Bevölkerung, nach Alter und Geschlecht geordnet.

Tabelle 4.

	Total		Unter 20 J.		20—49 J.		50 und mehr J.	
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.
1901—1905	11,4	14,8	3,4	3,3	6,9	6,6	45,0	61,9
1906–1910	12,6	17,2	3,5	3,7	7,0	7,5	51,3	72,6
1911—1915	15,7	19,9	4,3	4,2	8,2	8,3	63,4	80 5
1916—1920	16,8	22,0	4,2	4 0	9,0	8,5	65,5	86,3
1921—1925	15,7	25,4	2,9	2,9	6,0	7,9	67,0	101,8

Die Zahlen von Hamblen und Joslin[6]) zeigen wie diejenigen von Pirquet für England, dass die Zunahme der Diabetesmortalität in der Hauptsache auf die Zunahme der Mortalität an Altersdiabetes zurückzuführen ist. Auffällig ist aber die Abnahme der Todesfälle an jugendlichem Diabetes in den Jahren 1921—1925; in dieser Zeitperiode sind die Jahre der Insulinanwendung eingeschlossen.

B. Zusammenstellung des klinischen Materials.

Im ganzen sind in den Jahren 1920—1926 244 Fälle zur Behandlung gekommen. Die Fälle sind eingeteilt in leichte, mittelschwere und schwere Fälle. Die Komafälle sind speziell behandelt.

Es ist nicht leicht, nachträglich aus den Krankengeschichten heraus eine grössere Zahl von Fällen in verschiedene Grade der Erkrankung zu unterteilen. Wir haben es als das Zweckmässigste betrachtet, den Grad der Ketonurie beim Spitaleintritt als Kriterium für die Schwere der Stoffwechselstörung anzusehen. Wir sind uns dabei wohl bewusst, dass diese Einteilung eine recht grobe ist. Fälle ohne Ketonurie werden als leichte, solche mit geringgradiger Ketonurie als mittelschwere, und solche mit starker Ketonurie als schwere Fälle betrachtet. Als Mass für die Ketonurie wurde die Gerhardt'sche Eisenchloridreaktion angesehen.

Als Kriterium des Behandlungserfolges sind verwendet der Vergleich zwischen Toleranz im Beginn und am Schluss der Behandlung, das Verhalten der Ketonurie und die Dauer der Behandlung bis zum Auftreten von Aglykosurie. In den Tabellen ist ferner die durchschnittliche Gesamtbehandlungsdauer angegeben.

I. Leichte Fälle.

Von den hier angeführten 156 Fällen sind 41 mit Insulin und 115 ohne Insulin behandelt.

Tabelle 5.

(Leichte Fälle.)

Mit Insulin.

Alter	Gesamtzahl	Toleranz: Zun.	Abn.	Unv.	Durchschnittl. Behandl.-Dauer bis zuckerfrei: Zahl d. Fälle	Tage	Durchschn. Dauer d. Ges.-Behandl.: Tage
10—30	—	—	—	—	—	—	—
30—50	7	7	—	—	6	8,7	52
50—70	29	26	1	2	21	11	47
70—90	5	1	2	2	1	6	45
Total	41	34 83%	3 7%	4 10%	28 68%	8,6	

Ohne Insulin.

10—30	5	4	1	—	2	7	30
30—50	22	18	—	4	18	6,8	42
50—70	80	70	4	6	59	7	32
70—90	8	5	1	2	3	19	44
Total	115	97 85%	6 5%	12 10%	82 71%	10	

Die Zusammenstellung in Tabelle 5 lässt keinen Unterschied im Erfolg zwischen rein diätetischer und Insulin- und Diätbehandlung erkennen. Die geringen Differenzen in den Prozentzahlen, welche zwischen den beiden Gruppen vorkommen, sind wohl mehr zufällige. Sie können auf jeden Fall nicht dahin verwertet werden, dass Insulintherapie in irgendeiner Beziehung zu günstigeren Resultaten geführt hat. (Wenn die kleinen Differenzen berücksichtigt würden, spräche die Zusammenstellung eher gegen die Insulinanwendung beim leichten Zuckerkranken.)

Die durchschnittliche Spitalbehandlungsdauer war bei Insulinanwendung mit 48 wesentlich höher als mit 37 Tagen bei ausschliesslicher Diättherapie. Die Ursache dafür mag einerseits die ungenügende Dosierung des neuen Hormons im Beginn der Insulinaera sein; ein zweiter Grund dürfte aber auch der sein, dass in der Regel diejenigen Diabetiker mit Insulin behandelt wurden, welche sich eher Diät-resistent verhielten.

II. Mittelschwere Fälle.

Bei den mittelschweren Diabetikern ist ein günstiger Einfluss der Insulinanwendung deutlich. (Vergl. Tab. Nr. 6.)

Tabelle 6.

(Mittelschwere Fälle.)

Mit Insulin.

Alter	Gesamtzahl	Toleranz:			Durchschnittl. Behandl.-Dauer bis zuckerfrei		Ketonurie b. Austritt Zahl d. Fälle		Durchschnittl. Dauer d. Ges.-Behandlung
		Zun.	Abn.	Unv.	Zahl d. F.	Tage	gering	ohne	
10—30	2	2	—	—	2	6	2	—	45
30—50	1	1	—	—	1	17	1	—	29
50—70	6	5	—	1	3	19	4	2	48
70—90	2	2	—	—	—	—	2	—	34
Total	11	10 91%	—	1 9%	6 55%	14	9 82%	2 18%	

Ohne Insulin.

10—30	1	—	—	1	—	—	—	1	168
30—50	4	1	2	1	1	5	1	3	46
50—70	10	9	—	1	4	5	4	6	34
70—90	1	—	1	—	—	—	—	1	20
Total	16 63%	10 62%	3 19%	3 19%	5 31%	5	5 31%	11 69%	

Die Zahl der Fälle, welche Toleranzerhöhung zeigen und zuckerfrei wurden, ist unter Insulin höher als ohne Anwendung des Pankreasinkretes. Auf die Behandlungsdauer war die Insulinanwendung ohne Einfluss; wenn wir von dem jugendlichen Diabetes absehen, der 168 Tage behandelt wurde, so ist der Mittelwert der Behandlungsdauer ohne Insulin geringer als derjenige der mit Insulin behandelten Zuckerkranken.

III. Schwere Fälle.

Hier sind diejenigen Fälle zusammengefasst, welche beim Eintritt eine starke Ketonurie aufwiesen. Von im ganzen 31 Patienten sind 24 mit Insulin behandelt worden. Der günstige Einfluss der Insulintherapie zeigt sich besonders darin, dass ein grosser Prozentsatz zuckerfrei entlassen werden konnte. Die Kohlehydrattoleranz ist bei einer grossen Zahl von mit Insulin Behandelten gestiegen. Ich möchte aber auf die geringe Differenz von 79% der mit Insulin Behandelten gegenüber 71% derjenigen, welche kein Pankreashormon bekamen, keinen allzu grossen Wert legen; die Zahl der ausschliesslich mit Diät behandelten Zuckerkranken ist ja sehr klein.

Tabelle 7.
(Schwere Fälle.)

Alter	Gesamtzahl	Toleranz:			Durchschnittl. Behandl.-Dauer bis zuckerfrei		Ketonurie b. Austritt. Zahl d. Fälle		Durchschnittl. Dauer d. Ges.-Behandlung
		Zun.	Abn.	Unv.	Zahl d. F.	Tage	gering	ohne	
Mit Insulin.									
10—30	5	5	—	—	2	18	3	2	34
30—50	11	9	—	2	5	10	8	3	36
50—70	7	4	1	2	4	11	2	5	49
70—90	1	1	—	—	1	12	—	1	67
Total	24	19 79%	1 4%	4 17%	12 50%	11	13 54%	11 46%	
Ohne Insulin.									
10—30	2	1	1	—	—	—	2	—	46
30—50	1	—	1	—	—	—	1	—	55
50—70	4	4	—	—	2	17	3	1	21
70—90	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total	7	5 71%	2 29%	—	2 29%	17	6 86%	1 14%	

Fälle von Coma diabeticum.

Die Komafälle sind in Tabellen 8 und 9 einzeln aufgeführt. Es sind nur diejenigen Fälle als komatös angegeben worden, welche Bewusstseinsstörungen zeigten. Von den 11 Komafällen, welche im Zeitraum von 1920 bis Mitte 1923 zur Behandlung kamen, starben alle. (Vergl. Tab. 8.)

Tabelle 8.
(Komafälle.)

№	Name	Alter	Behandlungsdauer, Tage	Nach wieviel Tagen		Diagnose
				Rückkehr des Bewusstseins	Exitus	
1	S. A.	70	10	ztw.	10	Coma, Lungentbc., Herzinfarkt
2	O. M.	69	5	—	5	Coma, Emphysem, Bronchopneumonie
3	S. B.	67	1	—	1	Coma, Arteriosklerose
4	L. M.	66	5	ztw.	5	Coma
5	A.	54	7	ztw	7	Coma
6	W. H.	54	6	ztw.	6	Coma, Myodegener cordis, Bronchitis
7	K.	51	1	—	1	Coma
8	K. R.	48	1	—	1	Coma
9	F. M.	34	4	ztw.	4	Coma, Gravidität im 6. Monat
10	H. J.	31	4	ztw.	4	Coma
11	G. K.	10	1	Exitus nach 4 Tagen zu Hause an Coma		

Seit Mitte 1923 bis Ende 1926wurden 14 Komatöse mit Insulin behandelt. Davon starben 10, 4 wurden gerettet. (Vgl. Tab. 9.) Wenn wir ausschliesslich die Komafälle betrachten, die keine Komplikationen zeigten, welche für den letalen Ausgang verantwortlich gemacht werden können, so zeigt sich folgendes Verhältnis:

Vor der Insulinzeit starben alle 6 Komafälle einzig an den Folgen ihrer Stoffwechselstörung. Nach der Einführung des Insulins wurden von 7 Fällen von Coma diabeticum, die entweder keine andern komplizierenden Krankheiten, oder unbedeutende Nebenbefunde, wie Neuritis und Phlegmone des Fusses, aufwiesen, 4 gerettet.

Tabelle 9.

(Komafälle.)

№	Name	Alter	Behandlungsdauer, Tage	Blutzucker beim Eintritt in %	Nach wieviel Tagen		Beim Austritt		Diagnose	Gestorben
					Rückkehr d. Bewusstseins.	Exitus	Blutzucker in %	Ketonurie		
1	R. M.	74	3	0,277		3			Coma, Arterioskl. Hemiplegie	im Coma
2	R. E.	64	19	0,276	ztw.	19			Coma, Pericarditis exud.	an Sepsis
3	M. M.	60	2	0,17		2			Coma, Bronchopneumon.	im Coma
4	R. Z.	58	2	0,261		2			Coma	im Coma
5	W. H.	57	2	0,436		2			Coma, Aneurysma Aort. Halsphlegm.	im Coma
6	B. E	55	107	0,845	2		0,173	keine	Coma	
7	B. E.	55	72	0,444	4		0,151	keine	Coma	
8	N. E.	52	1			1			Coma	im Coma
9	X. J.	48	6	0,424	ztw.	6			Coma Lungenemph. Herzdilat.	im Coma
10	B. L.	46	96	0,239	1		0,256	gering	Coma, Phlegm. d. Fusses, Neuritis	
11	B. A.	46	1	0,535		1			Coma, Bronchopneumon.	im Coma
12	M. J.	40	3	0,279	ztw.	3			Coma, Herzinsuff.	im Coma
13	A. F.	30	3	0,367		3			Coma, Neuritis	im Coma
14	E. F	29	39	0,438	2		0,071	gering	Coma	

Bedeutung der statistischen Resultate für die Indikationsstellung zur Insulintherapie.

Schon bald nach der Einführung des Insulins hat vor allem Staub[7]) einer generellen Anwendung des neuen Hormons, insbesondere auch beim leichten Diabetiker, das Wort geredet. Dieser Auffassung haben sich dann Min-

kowski[8]), Falta, Depisch und Högler[9]), Mahler[10]), Redisch[11]) u. a. angeschlossen. Staub hat die konsequente Insulintherapie bei jedem Diabetes mellitus mit der Annahme begründet, dass durch Kombinationen von Diät mit Insulin eine wirksamere Schonungstherapie der Langerhans'chen Inseln möglich sei. Er wollte mit Insulin nicht nur symptomatische, sondern auch kausale Therapie treiben, indem er sich vorstellte, dass mit einer strengen Schonungstherapie das insuffiziente Inselsystem sich wieder regeneriert und funktionell erstarkt. Die Möglichkeit von Neubildung und Regeneration von Inseln insbesondere der β-Zellen war ja durch die morphologischen Untersuchungen von Bensley[12]) nachgewiesen.

Es kann jetzt wohl mit Sicherheit gesagt werden, dass jede Kohlehydratzufuhr Insulinproduktion oder Abgabe aus dem Pankreas auslöst (Staub)[13]). Sehr wahrscheinlich ist, dass die Hyperglykämie, die nach jeder Kohlehydratzufuhr auftritt, letzten Endes den humoralen Reiz zur Auslösung der Insulinproduktion bildet. Eine solche regulatorische Funktion des Blutzuckerspiegels ist durch Pollak[14]) ausführlich begründet worden. Um eine wirksame Schonungstherapie des Inselsystems praktisch durchzuführen, ist es deshalb nötig, den Blutzucker bei einem Diabetiker zur Normoglykämie zurückzuführen und diesen normalen Blutzuckerwert über längere Zeit hinweg zu erhalten.

Wenn man versucht, eine solche kausale Diabetestherapie in die Praxis umzusetzen, so stösst man auf allerhand Schwierigkeiten. Wie die statistische Zusammenstellung der leichten Fälle zeigt, wurde an der Basler Klinik das Insulin bei leichten Fällen von Zuckerkrankheiten oft angewandt und längere Zeit hindurch gegeben. Die erste Schwierigkeit besteht darin, dass es nur mit ausserordentlich mühsamer Beobachtung und steter Kontrolle des Blutzuckers gelingt, die Insulindosen jeweilen dem Fall so anzupassen, dass meist Normoglykämie besteht. Es kommt ja nicht nur darauf an, dass der Nüchternblutzucker morgens normal ist, sondern es muss auch die alimentäre Hyperglykämie nach jeder Mahlzeit auf normal-physiologisches Ausmass herabgesetzt werden. Selbst bei einer nur kleinen Zahl von Zuckerkranken verlangt ein solches Vorgehen eine volle Arbeitskraft, die nichts anderes als die täglichen Blutzuckerbestimmungen ausführt. Trotzdem wird man nicht dazu kommen, die normal-physiologische Insulingabe des Pankreas durch Insulininjektionen quantitativ genau nachahmen zu können.

Eine zweite Schwierigkeit besteht darin, dass manchmal trotz sorgfältiger Kontrolle hypoglykämische Erscheinungen

nicht zu vermeiden sind, wenn man immer mit den Insulindosen bis zur toxischen Grenze gehen muss. Wenn auch im grossen ganzen die hypoglykämischen Erscheinungen nicht gefährlich sind, so stellen sie doch üble Zufälle mit unangenehmen Sensationen dar, welche den Patienten, der an sich schon durch die häufigen Einspritzungen belästigt ist, nicht besonders für diese strenge Therapie geneigt machen.

Gelingt es schliesslich, eine Normoglykämie während einiger Wochen zu erhalten, so sieht man in der Tat bei Aussetzen des Insulins in der Regel eine höhere Kohlehydrattoleranz als vor der Insulinbehandlung. Die Toleranzerhöhung hält aber nicht lange an, besonders der Blutzucker ist rasch wieder auf hyperglykämischen Werten. Haben wir nach Insulin eine Toleranzerhöhung, so ist es meist unmöglich zu beurteilen, ob diese tatsächlich auf das Insulin und nicht nur auf die gleichzeitig durchgeführte Diätbehandlung zurückzuführen ist. Es ist ja allgemein bekannt, dass wir durch ausschliessliche Diättherapie besonders beim leichten Diabetiker fast immer eine Toleranzsteigerung erreichen, und nach Durchführung einer strengen Diätzeit nachher für einige Zeit bei etwas largerer Kostform Aglykosurie haben.

Die kausale Schonungstherapie mit Insulin wird aber auch noch durch eine andere Ueberlegung in Frage gestellt. Organe, die funktionell nicht belastet werden, verfallen einer Inaktivitätsatrophie. Gerade für den Kohlehydratstoffwechsel und speziell für die Funktion der Langerhans'schen Inseln ist erwiesen, dass eine solche funktionelle Minderwertigkeit nach Inaktivität auffallend rasch in Erscheinung tritt. Es sei nur an den Hungerdiabetes, der von Hofmeister[15]) festgestellt wurde, oder an die auffallend hohe Hyperglykämie nach vorausgegangener Hunger- oder Kohlehydratkarenzzeit, wie sie Staub[13]) fand, erinnert. Man könnte sich gut vorstellen, dass gerade durch das peinliche Vermeiden einer Hyperglykämie bei der Insulin-Diättherapie eine Belastung der Inseln vermieden und eine funktionelle Inaktivität erzeugt wird.

Wollen wir an der kausalen Schonungstherapie mit Insulin beim leichten Zuckerkranken festhalten, so müssen wir von ihrem Wert überzeugt sein; sonst können wir einem Patienten, der an seiner Zuckerkrankheit und Diäteinschränkung nur wenig leidet, nicht eine so eingreifende und unangenehme Prozedur zumuten, wie es eine solche Insulinbehandlung theoretisch verlangt. Es hat aber bis jetzt noch von keiner Seite ein strikter Beweis dafür erbracht werden können, dass einer solchen rigorosen Insulinbehandlung beim leichten Diabetiker ein kurativer Wert zukommt. Das hier

vorliegende statistische Material hat diesen Beweis auch nicht erbringen können. Es liess sich statistisch in keiner Weise ein günstigeres therapeutisches Resultat durch Insulinanwendung beim leichten Diabetiker erfassen als ohne Insulin. An der Basler Klinik ist man deshalb auch von der Insulinbehandlung des unkomplizierten leichten Diabetikers wieder abgekommen. Von Noorden[16]) steht etwa auf dem gleichen Standpunkt; er sieht aber noch eine Indikation für die Insulinbehandlung in denjenigen leichten Fällen, die mit Hypertonie einhergehen. Es sind dies Leute in höherem Alter, die oft nur erhöhten Blutzucker-Nüchternwert zwischen 0,16—0,18%, aber keine Glykosurie aufweisen. Insulin soll in diesen Fällen, auch wenn es den Blutzucker nicht wesentlich beeinflusst, meist die Hypertonie verringern. An der Basler Klinik hat man häufig solchen Hypertonikern mit Hyperglykämie und Glykosurie wochenlang Insulin gegeben, ohne dass der Blutdruck einwandfrei erniedrigt wurde. Solche Patienten, die meist durch ihre Zuckerkrankheit nicht wesentlich belästigt werden, haben in der Regel weder objektiv, noch subjektiv vom Insulin einen Gewinn.

Für den mittelschweren Diabetiker ist die Insulinapplikation, wie ja allgemein anerkannt ist, indiziert, Die Vorteile der Insulintherapie gehen auch aus der vorliegenden statistischen Zusammenstellung hervor. In den meisten mit Insulin behandelten Fällen wird die Toleranz erhöht, d. h., sie brauchen, um zuckerfrei zu sein, nach einiger Zeit, weniger Insulin. Zuckerfreiheit sollte mit Insulin auf jeden Fall erreicht werden können, wenn das im Material der medizin. Klinik nicht immer der Fall war, war Insulin unterdosiert. Sogenannte insulinresistente Fälle von echtem Diabetes mellitus (renaler Diabetes ausgenommen) sind an der Basler Klinik nicht beobachtet worden. Beim nicht komplizierten mittelschweren Diabetiker wird man zwar auch mit Diätbehandlung allein meist eine Hebung der Toleranz erzielen. Die diätetischen Massnahmen sind dann aber so eingreifend, dass der Patient dadurch kaum an Wohlbefinden und Arbeitsfähigkeit gewinnt, und das muss schliesslich das Ziel der Behandlung sein. In mittelschweren Fällen ist intermittierende Insulintherapie angezeigt. Damit erreicht man soweit Besserung des Allgemein- und Ernährungszustandes, dass strenge Diätperioden ohne Insulin wieder besser vertragen werden.

Beim schweren Diabetiker und besonders beim Coma diabeticum ist die Anwendung von Insulin indicatio vitalis. Besonders eindrücklich geht das aus der Zusammenstellung der Komafälle hervor. Während

in den $3^1/_2$ Jahren vor der Einführung des Insulins alle 11 Komafälle starben, sind von 14 Komafällen in den folgenden $3^1/_2$ Jahren mit Insulinanwendung 4 gerettet worden. Eine Zusammenstellung der in der Literatur bis jetzt vorliegenden Zahlen ergibt noch wesentlich günstigere Resultate. (Vergl. Tabelle 10.)

Bedeutung des statistischen Materials für die Prognose des Diabetes mellitus.

Die Zusammenstellung des statistischen Materials der ganzen Schweiz und des Kantons Basel-Stadt zeigt nach der Zahl der Diabetes-Todesfälle in Relation zur Gesamtmortalität keinen Einfluss der Insulintherapie. Die Verhältnisse sind etwa die gleichen wie in der Statistik von Hamblen und Joslin[6]). Auffallend ist, dass die Mortalitätszahlen an Diabetes in Massachusetts etwa 3mal höher sind als in der Schweiz. In dem kleinen Material des Kantons Basel-Stadt ist auch kein Einfluss der Insulintherapie auf die Mortalität bei einer bestimmten Altersklasse nachweisbar; dagegen ist in dem grossen Material von Hamblen und Joslin[6]) eine Herabsetzung der Mortalität an Diabetes im Alter unter 50 Jahren deutlich. Was man auf Grund zahlreicher Einzelbeobachtungen wusste, nämlich dass die jugendlichen Zuckerkranken den meisten Gewinn von der Einführung des Insulins haben, lässt sich in dem grossen Material der amerikanischen Autoren auch statistisch erfassen. (Eine gewisse Reserve muss man gegenüber diesen statistischen Zusammenstellungen wahren; man weiss nicht, wieviel Todesfälle einzig auf die diabetische Stoffwechselstörung und wieviel auf Begleitkrankheiten zurückzuführen sind.) Man kann sagen, dass in manchen Fällen von jugendlichem Diabetes der letale Ausgang durch Insulinanwendung hinausgeschoben wird, vielleicht bis zu einem Alter, in welchem der Tod an interkurrenten Krankheiten häufiger ist. Ob mit Insulin ein jugendlicher Diabetiker über Dezenien am Leben erhalten werden kann, ist fraglich und wird erst die Zukunft lehren. Zweifellos ist aber die Prognose quoad vitam für den jugendlichen Diabetiker durch Insulin erheblich gebessert worden. Was für den jugendlichen Diabetiker gilt, trifft allgemein für den schweren Diabetiker zu. Wenn wir nach der Zusammenstellung unseres klinischen Materials bei mittelschweren und schweren Fällen öfter Toleranzerhöhung haben als ohne Insulin, so ist das etwa gleichbedeutend mit einer Lebensverlängerung unter günstigeren Bedingungen. Der Diabetiker ist bei höherer Toleranz wider-

standsfähiger gegenüber interkurrenten Krankheiten chirurgischer oder interner Art.

Am auffallendsten tritt die prognostische Bedeutung des Insulins in der Wirkung auf das Coma diabeticum zutage. In der folgenden Tabelle sind Komafälle aus der Literatur zusammengestellt.

Tabelle 10.

Autoren	Publikationsjahr	Zahl d. behandelten Komafälle	Davon gestorben
W. R. Campbell [17])	1922	14	7
Allen und Sherill [18])	1922	9	5
W. Sansum [19])	1923	7	3
A. V. Bock [20])	1923	7	2
L. Blum [21])	1923	6	2
E. Joslin [22])	1925	33	2
O. Fischer [23])	1925	27	4
A. Wagner [24])	1925	16	4
R. Richter [25])	1926	25	11
G. Klemperer [26])	1926	21	8
A. P. Thomson [27])	1926	21	9
Violin [28])	1926	21	9
Hagedorn und Hoiten [29])	1926	12	5
Umber [30])	1927	100	26
Petrén [31])	1927	57	15
Strauss [32])	1927	113	54
Chabanier, Lebert etc. [33])	1927	28	9
Med. Klinik Basel	1927	14	10
		531	185

Während vor Einführung des Insulins ungefähr alle Komafälle letal verliefen, sind seit der Insulinbehandlung nach der vorliegenden Zusammenstellung rund $^2/_3$ gerettet worden. Die Prognose der Komafälle hängt, wie Umber [30]) und auch Strauss [32]) betonen, von der Zeit ab, die zwischen Ausbruch des Komas und dem Einsetzen einer rationellen Insulintherapie verstreicht. Praekomatöse Fälle, die noch nicht völlig bewusstlos sind, werden meist gerettet. Hat aber ein vollentwickeltes Koma bereits mehrere Stunden bestanden, bevor die Insulintherapie einsetzt, so ist die Prognose schlecht; die 26 Fälle, welche Umber verlor, hatten länger als 6—8 Stunden im Koma gelegen. Schon diese Angaben Umbers fordern zu einer Kritik an den Zahlen, die in Tabelle Nr. 10 zusammengestellt sind, heraus. Es kommt wohl vielfach auf subjektive Auffassung der Autoren an, ob ein Zustand bei einem Diabetiker schon als Koma oder Praekoma gedeutet wird. Ist man in der Diagnose eines Komas oder Praekoma diabeticum etwas weitherzig, so werden vielfach auch Fälle zu den Koma-

fällen gezählt, die noch keine wesentliche Bewusstseinsstörung haben. Solche Fälle sind dann in der Regel durch Insulin günstig zu beeinflussen und verbessern die Statistik. Aus den Literaturangaben ist auch nicht immer klar ersichtlich, ob die Komafälle, die ausser ihrer Zuckerstoffwechselstörung noch an einer andern komplizierenden Krankheit leiden und schliesslich an ihrer letztern Krankheit als primäre Todesursache ad exitum kamen, mit einbezogen sind. Führt man alle, auch durch andere Krankheiten komplizierte Komafälle an, was wohl das richtige wäre, so würde wahrscheinlich die Statistik weniger gut. Die medizinische Klinik Basel hat einen wesentlich kleineren Prozentsatz an Komafällen gerettet als die meisten übrigen Autoren angeben. Es ist nicht anzunehmen, dass hier schlechtere Insulintherapie getrieben worden ist als anderorts. Vielmehr scheint der grössere Prozentsatz von Todesfällen davon herzurühren, dass erstens nur solche Fälle als komatös aufgeführt sind, welche eine deutliche Bewusstseinsstörung neben den übrigen Symptomen der schweren Stoffwechselstörung aufweisen, und zweitens auch die Fälle mitgezählt sind, welche noch an komplizierenden Krankheiten litten. Würden in unserer Statistik nur die Fälle berücksichtigt, welche keine andern Krankheiten aufweisen, so wäre die Statistik wesentlich günstiger. Es wären dann von 7 Fällen 4 gerettet worden. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Prognose des Coma diabeticum sich durch die Einführung des Insulins ganz wesentlich gebessert hat. Die Prognose ist nicht mehr in allen Fällen infaust wie vor der Insulinaera; aber in Fällen von vollentwickeltem Koma meist noch schlecht, oder zum mindesten zweifelhaft. Viele Fälle kommen, wenn sie einmal im Koma gelegen haben, schliesslich trotz sachgemässer Insulinbehandlung über kurz oder lang in einem späteren Komaanfall ad exitum. Die Zusammenstellung von Violin[28]) aus der Wenckebach'schen Klinik gibt dafür auch Beispiele.

Ueber ökonomische Bedeutung des Insulins.

Bei der Bearbeitung des klinischen Materials wurde auch die Dauer der Spitalbehandlung mit und ohne Insulin berücksichtigt und in den Tabellen aufgeführt. Wegleitend war dabei die Fragestellung, ob nicht durch die Einführung des Insulins die Spitalbehandlungszeit abgekürzt und dadurch früher wieder Arbeitsfähigkeit erzielt wird als ohne Insulin. Die Zusammenstellungen zeigen den erwarteten Einfluss der Insulintherapie nicht. Die Behandlungsdauer

ist in jeder Kategorie der Zuckerkranken ungefähr die gleiche, mit oder ohne Insulin.

Es stehen eigentlich keine Gründe dagegen, von der Insulintherapie zu verlangen, dass sie die Spitalbehandlungszeit abkürzen soll. Mit Insulin und Diät ist rascher ein arbeitsfähiger Zustand mit genügender Kalorienzufuhr zu erreichen, als mit Diät allein. Diese wirtschaftliche Bedeutung des Insulins sollte immer mehr und mehr zur Geltung kommen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht Herrn Prof. Dr. R. Staehelin für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die freundliche Unterstützung bei der Abfassung derselben, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

LITERATURVERZEICHNIS.

1. **v. Noorden,** Zuckerkrankh., 8. Aufl., 1927, S. 73 u. 74. 2. **Pirquet,** Wiener klinische Wochenschr. 1924, S. 1277. 3. **Ullmann,** Referat in klin. Wochenschr. 1927, S. 711. 4. **Elias u. Jeiteles,** Wiener klin. Wochenschr. 1926, S. 1103. 5. **M. Young u. W. T. Russell,** Quaterly journ. of Medicine **20,** 87, 1926. 6. **A. D. Hamblen u. E. P. Joslin,** Journal of american med. Assoc. **88,** 2—3, 1927. 7. **H. Staub,** „Insulin", 1. Auflage, 1924. 8. **Minkowski,** Therapie der Gegenwart, 1924, H. 5 u. 6. 9. **Falta, Depisch u. Högler,** Wien. Arch. f. inn. Med. **8,** 13, 1924. 10. **Redisch,** Klin. Wochenschr. 3, 1478, 1924. 11. **Mahler,** Med. Klinik, Nr. 12, 1924. 12. **Bensley,** Americ. journ. of Anat. 12, 297, 1911/12. 13. **H. Staub,** Bioch. Ztschr. **118,** 93, 1921; Helvetica chimica acta **4,** 281, 1921; Ztschr. f. klin. Med. **91,** 44, 1921; **93,** 89 u. 123, 1922; **104,** 587, 1926. Vgl. auch Karlsbader ärztl. Vorträge über Insulin von K. Spiro u. R. Staehelin, **5,** 194, 1923 u. **6,** 226, 1924. 14. **Pollak,** Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhlk. **23,** 337, 1923. 15. **Hofmeister,** Arch. f. experim. Pathol. **26,** 355, 1890. 16. **v. Noorden,** Zuckerkrankh. 8. Aufl. 1927, S. 498. 17. **W. R. Campbell,** Journ. of metabolic research, **2,** 605, 1922. 18. **Allen u. Sherrill,** Journ. of metabolic research, **2,** 904, 1922. 19. **W. Sansum,** Americ. review of tubercul. **7,** 375, 1923. 20. **A. V. Bock,** Journ. of metabolic research, **4,** 27, 1923. 21. **L. Blum,** Presse médicale, Nr. 50, 1923. 22. **E. Joslin,** Boston med. a. journ. Bd. **195,** Nr. 16, 1925. 23. **O. Fischer,** Klin. Wochenschr. **42,** 2002, 1925. 24. **A. Wagner,** Klin. Wochenschr. Nr. 37, S. 1267, 1925. 25. **R. Richter,** Arch. f. Verdauungskrankheiten. **37,** S. 119. 26. **G. Klemperer,** Therapie der Gegenwart, H. 2, S. 49, 1926. 27. **A. P. Thomson,** Brot. med. journ. Nr. 3405, 613, 1926. 28. **Violin,** Wiener klin. Wochenschr. Nr. 45, 1304, 1926. 29. **Hagedorn u. Holten,** Dtsche med. Wochenschr. **9,** 358, 1926. 30. **Umber,** Dtsche med. Wochenschr. 1927, Nr. 27. 31. **Petrén,** Ueber Eiweissbeschränkung in der Behandl. v. Diab. mel. 2. Aufl. 1927. 32. **Strauss,** Klin. Wochenschr. 1927, S. 296. 33. **Chabanier, Lebert etc.** Presse médicale, **35,** 83, 1927.